ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 63 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est de 55 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 44 microgrammes de glycopyrronium.

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque gélule contient 23,6 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule

Gélules transparentes de couleur orange contenant une poudre blanche et portant le code produit « GPL 50 » imprimé en noir au-dessus d'une ligne noire et le logo de la société ( ) imprimé en noir sous la ligne.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Seebri Breezhaler est indiqué chez l'adulte en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler.

Il est recommandé d'administrer Seebri Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise le plus tôt possible. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.

Populations particulières
Sujets âgés
Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus) (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale
Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune étude n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium étant éliminé essentiellement par voie rénale, il n'est pas attendu d'augmentation importante de l'exposition systémique chez ces patients.

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Seebri Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO.

Mode d'administration
Voie inhalée.

Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler (voir rubrique 6.6).

Les gélules ne doivent pas être avalées.

Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif et l'administration du médicament.

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé pour le traitement des symptômes aigus
Seebri Breezhaler est un traitement continu au long cours qui doit être administré régulièrement une fois par jour et non en traitement de secours pour soulager les symptômes d'un épisode de bronchospasme aigu.

Bronchospasme paradoxal
Il n'a pas été observé de bronchospasme paradoxal dans les études cliniques conduites avec Seebri Breezhaler. Cependant, des bronchospasmes paradoxaux pouvant engager le pronostic vital, ont été observés avec d'autres traitements administrés par voie inhalée. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement par Seebri Breezhaler doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.

Effet anticholinergique
Seebri Breezhaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire.

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et de les avertir qu'ils doivent arrêter d'utiliser Seebri Breezhaler et contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de l'un de ces signes ou symptômes.

Insuffisance rénale sévère
Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASC_t) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m^2) ou en phase terminale sous dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables doit être surveillée étroitement chez ces patients.

Patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires
Les patients ayant un angor instable, une insuffisance ventriculaire gauche, un antécédent d'infarctus du myocarde, une arythmie (autre qu'une fibrillation auriculaire chronique stable), un antécédent de syndrome du QT long ou un allongement de l'intervalle QTc (méthode de Fridericia) (QTc >450 ms pour les hommes ou >470 ms pour les femmes) ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'expérience clinique est limitée chez ces patients et Seebri Breezhaler devra être utilisé avec prudence.

Excipients
Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de Seebri Breezhaler avec d'autres médicaments contenant une substance anticholinergique n'a pas été étudiée. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée.

Dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de cimétidine, inhibiteur du transport des cations organiques considéré comme contribuant à l'élimination rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22% l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium et diminué de 23% la clairance rénale. Au vu de ces résultats, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative en cas d'administration concomitante du glycopyrronium avec la cimétidine ou avec d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

L'administration concomitante de Seebri Breezhaler et d'indacatérol (un agoniste bêta-2-adrénergique) par voie inhalée n'a pas entrainé d'interaction pharmacocinétique entre les 2 médicaments.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Seebri Breezhaler chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le glycopyrronium ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement
On ne sait pas si le bromure de glycopyrronium est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, le bromure de glycopyrronium (et ses métabolites) sont excrétés dans le lait de la rate allaitante (voir rubrique 5.3). L'utilisation du glycopyrronium pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la patiente est supérieur aux risques encourus pour le nourrisson (voir rubrique 5.3).

Fécondité
Les études de reproduction et les autres données chez l'animal n'indiquent pas d'effet indésirable sur la fertilité chez les mâles ou les femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le glycopyrronium n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité
L'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent est une sécheresse buccale (2,4%). La majorité des cas de sécheresse buccale rapportés ont été considérés comme possiblement liés au médicament et bénins, aucun cas sévère n'a été rapporté.

Les autres effets anticholinergiques rapportés peu fréquemment sont la rétention urinaire. Des effets gastro-intestinaux incluant gastro-entérite et dyspepsie ont également été observés. Les effets indésirables en rapport avec la tolérance locale ont été : irritation de la gorge, rhinopharyngite, rhinite et sinusite.

Résumé tabulé des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés pendant les six premiers mois des deux études pivots de phase III conduites individuellement sur une durée de 6 et 12 mois sont présentés par classe de système d'organes MedDRA (Tableau 1). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables rapportés dans la base combinée à 6 mois

Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections et infestations	
Nasopharyngite[1)]	Fréquent
Rhinite	Peu fréquent
Cystite	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperglycémie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalée[2)]	Fréquent
Hypoesthésie	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Congestion au niveau des sinus	Peu fréquent
Toux productive	Peu fréquent
Irritation de la gorge	Peu fréquent
Epistaxis	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Sécheresse buccale	Fréquent
Gastro-entérite	Fréquent
Dyspepsie	Peu fréquent
Caries dentaires	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée	Peu fréquent

Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Douleurs des extrémités	Peu fréquent
Douleur thoracique musculo-squelettique	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Infection urinaire[2)]	Fréquent
Dysurie	Peu fréquent
Rétention urinaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Sensation de fatigue	Peu fréquent
Asthénie	Peu fréquent

1) Plus fréquent avec le glycopyrronium qu'avec le placebo uniquement dans la base de données de 12 mois
2) Observé plus fréquemment avec le glycopyrronium qu'avec le placebo chez le sujet âgé >75 ans uniquement

Description spécifique des effets indésirables :
Dans la base regroupant les données à 6 mois, la fréquence de la sécheresse buccale a été respectivement de 2,4% avec Seebri Breezhaler *versus* 1,1% avec le placebo, celle de l'insomnie de 1,0% *versus* 0,8% et celle de la gastro-entérite de 1,4% *versus* 0,9%.

La sécheresse buccale a été rapportée essentiellement pendant les 4 premières semaines de traitement, avec une durée médiane de 4 semaines chez la majorité des patients. Dans 40% des cas toutefois, les symptômes ont persisté pendant la période complète de 6 mois. Aucun nouveau cas de sécheresse buccale n'a été rapporté pendant les mois 7 à 12.

4.9 Surdosage

Des doses élevées de glycopyrronium pourraient entrainer des signes et symptômes anticholinergiques pour lesquels un traitement symptomatique serait indiqué.

Une intoxication aiguë par ingestion accidentelle de gélules de Seebri Breezhaler est peu probable compte tenu de la faible biodisponibilité orale (environ 5%).

Après administration intraveineuse de 150 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalant à 120 microgrammes de glycopyrronium) chez des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique totale ont été environ 50 fois et 6 fois supérieures à la concentration maximale et à l'exposition totale qui ont été atteintes à l'état d'équilibre avec la dose de Seebri Breezhaler recommandée (44 microgrammes une fois par jour) et ont été bien tolérées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, anticholinergiques, code ATC : R03BB06

Mécanisme d'action
Seebri Breezhaler est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) de longue durée d'action administré par voie inhalée une fois par jour en traitement bronchodilatateur continu dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La bronchoconstriction des voies respiratoires est en majorité liée au système nerveux parasympathique dont l'effet cholinergique est le principal composant de l'obstruction réversible des voies aériennes dans la BPCO. Le glycopyrronium agit en inhibant l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine dans les cellules des muscles lisses des voies aériennes, ce qui entraîne leur relaxation.

Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité. Des études de liaison par radioligand ont mis en évidence une sélectivité 4 fois plus élevée pour les récepteurs M3 humains que pour les récepteurs M2. Son délai d'action est rapide, selon les valeurs des constantes d'association et de dissociation aux récepteurs et le délai d'action après une inhalation observé dans les études cliniques.

La longue durée d'action peut être attribuée en partie à la persistance des taux de substance active dans le poumon, comme en témoigne la demi-vie d'élimination terminale du glycopyrronium qui apparait prolongée après une inhalation avec l'inhalateur Seebri Breezhaler, par rapport à une administration par voie intraveineuse (voir rubrique 5.2).

Effets pharmacodynamiques

Deux études de phase III ont été conduites: une étude de 6 mois contrôlée contre placebo et une étude de 12 mois contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (tiotropium 18 microgrammes une fois par jour en ouvert), incluant toutes les deux des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère.

Effets sur la fonction respiratoire :

Dans plusieurs études cliniques, Seebri Breezhaler 44 microgrammes une fois par jour a induit une amélioration constamment et statistiquement significative de la fonction respiratoire (volume expiratoire maximum par seconde [VEMS], capacité vitale forcée [CVF] et capacité inspiratoire [CI]). Dans les études de phase III, les effets bronchodilatateurs ont été observés dans les 5 minutes suivant la première dose et se sont maintenus pendant la période de 24 heures entre deux doses. Il n'a pas été observé d'atténuation de l'effet bronchodilatateur au cours du temps dans les études de 6 et 12 mois. L'amplitude de l'effet était dépendante de la réversibilité initiale de l'obstruction bronchique (mesurée par l'administration d'un bronchodilatateur antagoniste des récepteurs muscariniques de courte durée d'action). L'effet bronchodilatateur observé était plus faible chez les patients qui avaient à l'état initial une réversibilité <5% que chez ceux qui avaient une réversibilité ≥5%. Après 12 semaines le VEMS (critère principal), était augmenté de 72 ml chez les patients qui avaient le degré de réversibilité le plus faible à l'état initial (<5%) et de 113 ml chez ceux qui avaient un degré de réversibilité plus élevé à l'état initial (≥5%) dans le groupe de sujets traités par Seebri Breezhaler en comparaison au placebo (p<0,05 dans les 2 cas).

Dans l'étude de 6 mois, le VEMS était augmenté après la première dose de Seebri Breezhaler, avec une amélioration moyenne de 93 ml dans les 5 minutes suivant l'administration et de 144 ml dans les 15 minutes par rapport au placebo (p<0,001 dans les 2 cas). Dans l'étude de 12 mois, les améliorations moyennes ont été de 87 ml à 5 minutes et de 143 ml à 15 minutes (p<0,001 dans les 2 cas). Dans l'étude de 12 mois, l'amélioration moyenne du VEMS était statistiquement significative par rapport au tiotropium dans les 4 heures suivant l'administration le jour 1 et à la semaine 26, et les valeurs du VEMS étaient numériquement plus élevées que dans le groupe traité par le tiotropium dans les 4 heures suivant l'administration aux semaines 12 et 52.

Les valeurs du VEMS mesuré à la fin de l'intervalle entre deux administrations (24 heures après l'administration) ont été comparables après la première dose et après un an de traitement. A la semaine 12 (critère principal), l'augmentation du VEMS moyen était de 108 ml dans l'étude de 6 mois et de 97 ml dans l'étude de 12 mois par rapport au placebo (p<0,05 dans les 2 cas). Dans l'étude de 12 mois, l'amélioration observée avec le tiotropium par rapport au placebo a été de 83 ml (p<0,001).

Effets sur les symptômes
Seebri Breezhaler administré à raison de 44 microgrammes une fois par jour a diminué de façon statistiquement significative la dyspnée, évalué par le questionnaire Transitional Dyspnoea Index (TDI). Dans une analyse regroupant les 2 études pivots de 6 et 12 mois, le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration d'au moins 1 point du score TDI à la semaine 26 a été de façon statistiquement significative supérieur chez les patients recevant Seebri Breezhaler par rapport au placebo (58,4% et 46,4% respectivement, $p<0,001$). Ces résultats ont été comparables à ceux observés chez les patients recevant le tiotropium, dont 53,4% ont répondu par une amélioration ≥1 point ($p=0,009$ par rapport au placebo).

Seebri Breezhaler une fois par jour a également eu un effet statistiquement significatif sur la qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Une analyse regroupant les données des 2 études pivots de 6 mois et 12 mois a montré que le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de 4 points ou plus du score SGRQ à la semaine 26 était de façon statistiquement significative supérieur dans le groupe de patients traités par Seebri Breezhaler par rapport au groupe placebo (respectivement 57,8% et 47,6%, $p<0,001$). Chez les patients ayant reçu le tiotropium, 61,0% ont présenté une amélioration de 4 points ou plus du score SGRQ ($p=0,004$ en comparaison au placebo).

Réduction des exacerbations de la BPCO
Dans une analyse regroupant les données des études de 6 et 12 mois, le délai moyen de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère de la BPCO était de façon statistiquement significative plus long dans le groupe de patients traités par Seebri Breezhaler administré une fois par jour, et l'incidence d'exacerbations modérées ou sévères. Etait diminuée. Une analyse regroupant les données sur 6 mois de traitement des deux études pivots a montré une réduction du taux d'exacerbations modérées à sévères ayant nécessité un traitement par des corticoïdes oraux et/ou des antibiotiques dans le groupe de patients traités par Seebri Breezhaler par rapport au placebo (0,53 exacerbations par an contre 0,77 exacerbations par an, $p<0,001$). Le nombre de patients présentant des exacerbations de BPCO a également été plus faible dans le groupe Seebri Breezhaler que dans le groupe placebo. Dans les deux études de 26 et 52 semaines, le pourcentage de patients présentant une exacerbation a été réduit (respectivement : 19,7% contre 27,3%, $p<0,001$ et 32,8% contre 40,3%, $p=0,004$). Une analyse regroupant les données sur les 26 premières semaines de traitement dans les deux études pivots a montré un nombre de patients présentant une exacerbation nécessitant une hospitalisation plus faible dans le groupe de patients traités par Seebri Breezhaler que dans le groupe de patients recevant le placebo (1,7% contre 4,4%, $p=0,003$).

Autres effets
Seebri Breezhaler administré une fois par jour a réduit de façon statistiquement significative le recours à un traitement de secours (salbutamol) par rapport au placebo, de 0,46 bouffée par jour ($p=0,005$) sur 26 semaines et de 0,37 bouffée par jour ($p=0,039$) sur 52 semaines dans les études de 6 et 12 mois respectivement.

Dans une étude de 3 semaines dans laquelle la tolérance à l'effort a été testée à l'aide d'un cyclo-ergomètre à intensité sous-maximale (80%) (test de tolérance à l'effort sous-maximal), l'administration de Seebri Breezhaler le matin a réduit l'hyperinflation dynamique et amélioré la durée pendant laquelle l'effort pouvait être maintenu, et ce dès la première dose. Le premier jour de traitement, la capacité inspiratoire pendant l'effort a été améliorée de 230 ml et la durée d'endurance à l'effort a été améliorée de 43 secondes (augmentation de 10%) par rapport au placebo. Après trois semaines de traitement, l'amélioration moyenne de la capacité inspiratoire induite par Seebri Breezhaler a été similaire à celle observée le premier jour (200 ml), mais la durée d'endurance à l'effort a augmenté de 89 secondes (augmentation de 21%) par rapport au placebo. Seebri Breezhaler a diminué la dyspnée et l'inconfort dans les jambes pendant l'effort, mesurés à l'aide des échelles de Borg. Seebri Breezhaler a également diminué la dyspnée au repos, mesurée à l'aide du « Transitional Dyspnoea Index ».

Effets pharmacodynamiques secondaires
Aucune modification des valeurs moyennes de la fréquence cardiaque ou de l'intervalle QTc n'a été observée après l'administration de Seebri Breezhaler à des doses allant jusqu'à 176 microgrammes chez des patients présentant une BPCO. Dans une étude spécifique de l'intervalle QT menée chez 73 volontaires sains, une dose inhalée unique de 352 microgrammes de glycopyrronium (8 fois la dose thérapeutique) n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc et a diminué légèrement la fréquence cardiaque (effet maximal : -5,9 bpm ; effet moyen sur 24 heures : -2,8 bpm) par rapport au placebo). L'effet sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc de 150 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalant à 120 microgrammes de glycopyrronium) administré par voie intraveineuse a été étudié chez des volontaires sains jeunes. Les expositions maximales (C_{max}) ont été environ 50 fois plus élevées qu'après l'inhalation de 44 microgrammes de glycopyrronium à l'état d'équilibre et n'ont pas entraîné de tachycardie ni d'allongement de l'intervalle QTc. Une légère réduction de la fréquence cardiaque (différence moyenne sur 24 heures de -2 bpm par rapport au placebo), qui est un effet connu des expositions faibles aux anticholinergiques, a été observée chez les volontaires sains jeunes.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Seebri Breezhaler dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de la BPCO (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après inhalation à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler, le glycopyrronium est absorbé rapidement et la concentration plasmatique maximale est atteinte 5 minutes après l'administration.

La biodisponibilité absolue estimée du glycopyrronium administré à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler est d'environ 45% de la dose délivrée. Après une inhalation, environ 90% de l'exposition systémique sont dus à l'absorption pulmonaire et 10% à l'absorption gastro-intestinale.

Chez les patients présentant une BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique du glycopyrronium est atteint une semaine après le début du traitement. En cas d'administration de 44 microgrammes de glycopyrronium une fois par jour, les concentrations plasmatiques maximale et résiduelle moyennes à l'état d'équilibre sont respectivement de 166 picogrammes/ml et 8 picogrammes/ml. L'exposition au glycopyrronium à l'état d'équilibre (ASC mesurée entre deux doses) est environ 1,4 à 1,7 fois plus élevée qu'après la première dose.

Distribution
Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre du glycopyrronium est de 83 litres et le volume de distribution dans la phase terminale est de 376 litres. Après une inhalation, le volume apparent de distribution dans la phase terminale est presque 20 fois plus important, témoignant d'une élimination beaucoup plus lente après l'inhalation. La liaison du glycopyrronium aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 38% à 41% aux concentrations de 1 à 10 nanogrammes/ml.

Biotransformation
Les études de métabolisme *in vitro* ont montré des voies métaboliques du bromure de glycopyrronium comparables chez l'animal et l'homme. Une hydroxylation entraînant la formation de différents métabolites mono et bis-hydroxylés et une hydrolyse directe entraînant la formation d'un dérivé acide carboxylique (M9) ont été observées. *In vivo*, le métabolite M9 est formé à partir de la fraction ingérée de la dose de bromure de glycopyrronium administrée. Des glycuroconjugués et/ou des sulfoconjugués du glycopyrronium, représentant environ 3% de la dose, ont été détectés dans les urines chez l'homme après des inhalations répétées.

De nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) contribuent au métabolisme oxydatif du glycopyrronium. Il est peu probable que l'inhibition ou l'induction du métabolisme du glycopyrronium entraîne une modification significative de l'exposition systémique à la substance active.

Les études d'inhibition *in vitro* ont montré que le bromure de glycopyrronium n'a pas de capacité significative à inhiber les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, les transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 ou MXR et les transporteurs d'influx OCT1 ou OCT2. Les études d'induction enzymatique *in vitro* n'ont pas montré d'induction cliniquement significative par le bromure de glycopyrronium des isoenzymes du cytochrome P450 ou de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2.

Elimination
Après administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium marqué au [^{3}H] chez l'homme, l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité en 48 heures a représenté 85% de la dose. Une fraction représentant 5% de la dose a en outre été détectée dans la bile.

L'élimination rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70% de la clairance totale du glycopyrronium disponible au niveau systémique, tandis que les voies d'élimination non rénale représentent environ 30 à 40%. La clairance biliaire contribue à la clairance non rénale, mais la majorité de l'élimination non rénale semble être due au métabolisme.

Après une inhalation, la clairance rénale moyenne du glycopyrronium est de l'ordre de 17,4 à 24,4 litres/heure. La sécrétion tubulaire active contribue à l'élimination rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 23% de la dose délivrée ont été retrouvés sous forme de molécule mère dans les urines.

Les concentrations plasmatiques de glycopyrronium diminuent de façon multiphasique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne est beaucoup plus longue après une administration par voie inhalée (33 à 57 heures) qu'après une administration intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). Le profil d'élimination semble indiquer une absorption pulmonaire soutenue et/ou un transfert du glycopyrronium dans la circulation systémique à partir de 24 heures suivant l'inhalation.

Linéarité/non-linéarité
Chez des patients présentant une BPCO, l'exposition systémique et l'élimination urinaire totale de glycopyrronium sont à peu près linéaire à l'état d'équilibre pharmacocinétique sur l'intervalle de doses de 44 à 176 microgrammes.

Populations particulières
Une analyse pharmacocinétique de population à partir des données obtenues chez des patients atteints de BPCO a montré que le poids et l'âge étaient des facteurs intercurrents sur la variabilité interindividuelle de l'exposition systémique. Seebri Breezhaler 44 microgrammes une fois par jour peut être utilisé en toute sécurité dans tous les groupes d'âges et de poids.

Le sexe, le tabagisme et le VEMS initial n'ont pas eu d'effet apparent sur l'exposition systémique.

Il n'a pas été observé de différences majeures dans l'exposition systémique totale (ASC) entre des sujets japonais et caucasiens après l'administration de bromure de glycopyrronium par voie inhalée. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques suffisantes concernant les autres groupes ethniques ou races.

Insuffisance hépatique
Il n'a pas été mené d'études cliniques chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est éliminé essentiellement de la circulation systémique par excrétion rénale. Une diminution du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas entraîner une augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique.

Insuffisance rénale
L'insuffisance rénale a un effet sur l'exposition systémique au bromure de glycopyrronium. Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASC_{τ}) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale. Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints de BPCO présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé, DFGe, ≥30 ml/min/1,73 m^2). En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire <30 ml/min/1,73 m^2) ou terminale sous dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets imputables aux propriétés antagonistes des récepteurs muscariniques du bromure de glycopyrronium ont été des augmentations légères à modérées de la fréquence cardiaque chez le chien, une opacification du cristallin chez le rat et des modifications réversibles associées à la diminution des sécrétions glandulaires chez le rat et le chien. Une irritation légère ou des modifications adaptatives de l'appareil respiratoire ont été observées chez le rat. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Après administration par voie inhalée, le glycopyrronium n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. La fertilité et les développements prénatal et postnatal n'ont pas été affectés chez le rat. Il n'y a pas eu de transfert placentaire significatif du bromure de glycopyrronium ni de ses métabolites chez la souris, la lapine et la chienne gestantes. Le bromure de glycopyrronium (et ses métabolites) ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes, la concentration dans le lait ayant été jusqu'à 10 fois supérieure à la concentration sanguine chez la mère.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène du bromure de glycopyrronium. Les études de cancérogenèse par voie orale chez des souris transgéniques et par voie inhalée chez des rats n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène à des expositions systémiques (ASC) correspondant chez la souris à environ 53 fois et chez le rat à environ 75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 44 microgrammes une fois par jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette à l'abri de l'humidité et ne doivent être sorties de la plaquette qu'immédiatement avant utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seebri Breezhaler est un inhalateur monodose. Le corps et le bouchon de l'inhalateur sont en acrylonitrile-butadiène-styrène, les boutons pressoir sont en méthacrylate de méthyle-acrylonitrile-butadiène-styrène. Les aiguilles et ressorts sont en acier inoxydable.

Plaquettes prédécoupées unitaires (PA/Aluminium/PVC – Aluminium)

Boîte unitaire contenant 6x1, 12x1 ou 30x1 gélules et un inhalateur.

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30x1) gélules et 3 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 96 (4 boîtes de 24x1) gélules et 4 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 150 (25 boîtes de 6x1) gélules et 25 inhalateurs.

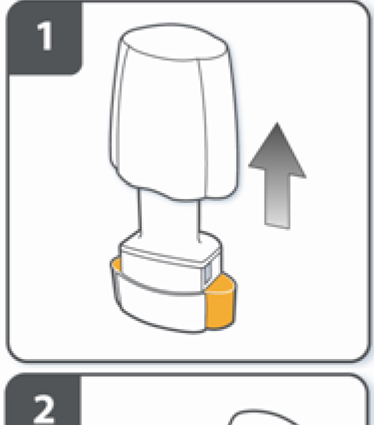
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Utiliser l'inhalateur délivré avec chaque nouveau conditionnement. Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

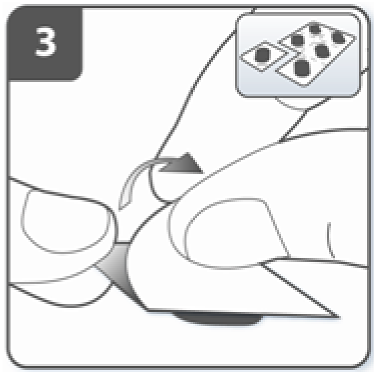
Comment utiliser votre inhalateur



Retirer le capuchon de l'inhalateur.



Ouvrir l'inhalateur :
Tenez fermement la base de l'inhalateur et inclinez l'embout buccal, l'inhalateur est alors ouvert.

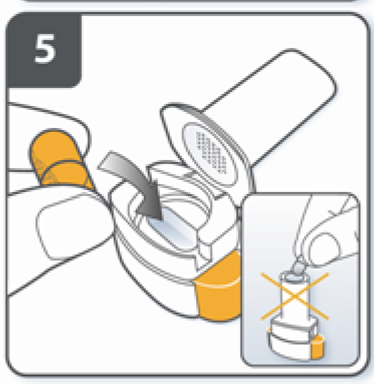


Préparer la gélule :
Détachez une alvéole de la plaquette thermoformée en découpant le long de la perforation.
Retirez la pellicule protectrice de l'alvéole pour faire apparaître la gélule.

Ne poussez pas la gélule à travers la feuille d'aluminium.



Extraire une gélule :
Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée et ne doivent être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
Avec les mains sèches, sortez une gélule de la plaquette thermoformée.
N'avalez pas la gélule.

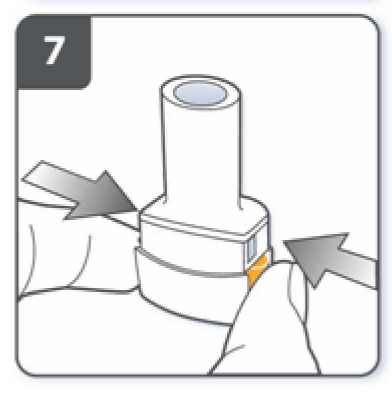


Insérer la gélule :
Placez la gélule dans son logement.

Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.



Fermer l'inhalateur :
Refermez l'inhalateur jusqu'à ce que vous entendiez un « **clic** ».

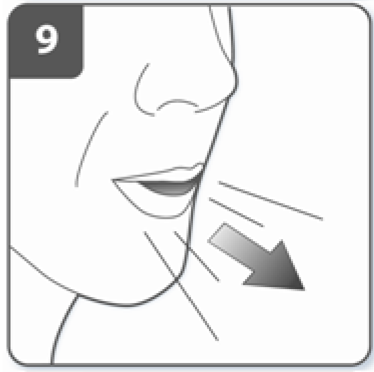


Percer la gélule :

- Tenez l'inhalateur en position verticale avec l'embout buccal vers le haut.
- Percez la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps. **Cette étape ne doit être effectuée qu'une fois.**
- Vous devez entendre un « **clic** » lorsque la gélule est percée.

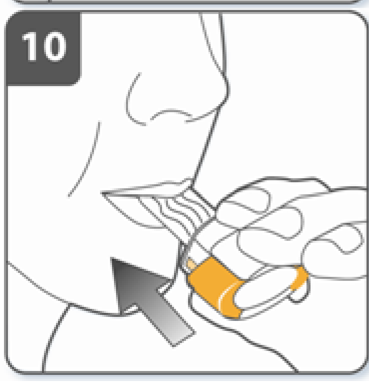


Relâcher complètement les boutons latéraux.



Expirer :
Expirez à fond avant de placer l'embout buccal dans votre bouche.

Ne pas souffler dans l'embout buccal.



Inhaler le médicament :
Pour inhaler profondément le médicament dans vos voies respiratoires :

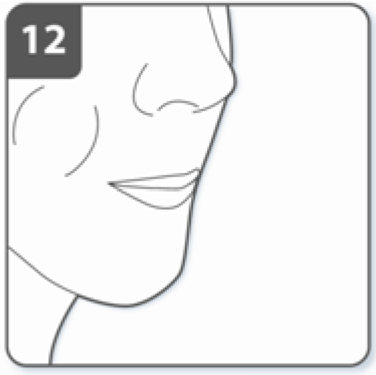
- Tenez l'inhalateur comme le montre l'illustration. Les boutons latéraux doivent être orientés vers la gauche et la droite. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
- Placez l'embout buccal dans la bouche et serrez les lèvres.
- Inspirez rapidement mais régulièrement et aussi profondément que possible. **N'appuyez pas sur les boutons latéraux.**



Note :
Lorsque vous inspirez dans l'inhalateur, la gélule tourne dans le logement et vous devez entendre un bourdonnement. Vous sentirez un goût sucré lorsque le médicament pénétrera dans vos poumons.

Si vous n'entendez pas de bourdonnement :
La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas :

- Ouvrez l'inhalateur et libérez avec précaution la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. **N'appuyez pas sur les boutons latéraux.**
- Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 9 et 10.





Retenir sa respiration :
Après avoir inhalé le médicament :

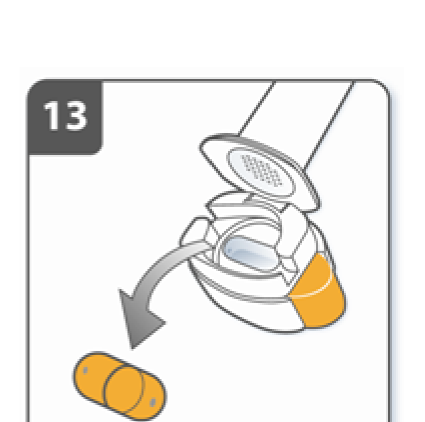
- Retirez l'inhalateur de votre bouche et **retenez votre respiration** pendant au moins 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que possible.
- Expirez ensuite.
- Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

S'il reste de la poudre dans la gélule :

- Fermer l'inhalateur.
- Répéter les étapes 9 à 12.

En général, la gélule peut être vidée en une ou deux inhalations.

Informations supplémentaires
Certains patients peuvent parfois légèrement tousser immédiatement après avoir inhalé le médicament. Si c'est votre cas, ne vous inquiétez pas. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.



Une fois l'inhalation de votre dose quotidienne de Seebri Breezhaler **terminée :**

- Ouvrez à nouveau l'embout buccal et retirez la gélule vide en la faisant basculer hors de son logement. Jetez la gélule vide avec vos ordures ménagères.
- Fermez l'inhalateur et replacez le capuchon.

Les gélules ne doivent pas être conservées dans l'inhalateur Seebri Breezhaler.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Système de pharmacovigilance
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

- **OBLIGATION DE MISE EN PLACE DE MESURES POST-AUTORISATION**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Etude réalisée après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché visant à évaluer la tolérance en termes d'évènements cardiovasculaires et cérébrovasculaires (Etude de cohorte à partir de bases de données multinationales pour évaluer les évènements indésirables cardiovasculaires en association avec l'inhalation de glycopyrronium en Europe).	Proposition de protocole d'étude 3 mois après l'autorisation de mise sur le marché en Europe. Résultats intermédiaires 1 an après le lancement en Europe. Rapport final 5 ans après le lancement.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EXTERIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
Glycopyrronium (bromure de glycopyrronium)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 microgrammes de glycopyrronium. La quantité de glycopyrronium inhalée est de 44 microgrammes.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

6x1 gélules + 1 inhalateur
12x1 gélules + 1 inhalateur
30x1 gélules + 1 inhalateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Soulever ici pour ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les gélules dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'immédiatement avant utilisation.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/0/00/0000/000	6 gélules + 1 inhalateur
EU/0/00/0000/000	12 gélules + 1 inhalateur
EU/0/00/0000/000	30 gélules + 1 inhalateur

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Seebri Breezhaler

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
Glycopyrronium (bromure de glycopyrronium)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 microgrammes de glycopyrronium. La quantité de glycopyrronium inhalée est de 44 microgrammes.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30x1) gélules + 3 inhalateurs.
Conditionnement multiple : 96 (4 boîtes de 24x1) gélules + 4 inhalateurs.
Conditionnement multiple : 150 (25 boîtes de 6x1) gélules + 25 inhalateurs.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les gélules dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'immédiatement avant utilisation.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/0/00/0000/000	Conditionnement multiple contenant 3 boîtes (30 gélules + 1 inhalateur).
EU/0/00/0000/000	Conditionnement multiple contenant 4 boîtes (24 gélules + 1 inhalateur).
EU/0/00/0000/000	Conditionnement multiple contenant 25 boîtes (6 gélules + 1 inhalateur).

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Seebri Breezhaler

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
Glycopyrronium (bromure de glycopyrronium)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 microgrammes de glycopyrronium. La quantité de glycopyrronium inhalée est de 44 microgrammes.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

Composant d'un Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30x1) gélules + 3 inhalateurs.
Composant d'un Conditionnement multiple : 96 (4 boîtes de 24x1) gélules + 4 inhalateurs.
Composant d'un Conditionnement multiple : 150 (25 boîtes de 6x1) gélules + 25 inhalateurs.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Soulever ici pour ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les gélules dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'immédiatement avant utilisation.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/0/00/0000/000	Conditionnement multiple contenant 3 boîtes (30 gélules + 1 inhalateur).
EU/0/00/0000/000	Conditionnement multiple contenant 4 boîtes (24 gélules + 1 inhalateur).
EU/0/00/0000/000	Conditionnement multiple contenant 25 boîtes (6 gélules + 1 inhalateur).

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Seebri Breezhaler

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

COUVERCLE INTERIEUR DE LA BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE ET DE LA BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. AUTRES

Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
(1) Découper le long des performations, (2) retirer la pellicule en aluminium et (3) sortir la gélule.
Ne pas avaler les gélules.
Lire la notice avant utilisation.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation
Glycopyrronium

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Voie inhalée exclusivement.

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
Glycopyrronium
(Bromure de glycopyrronium)

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable , parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Seebri Breezhaler et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Seebri Breezhaler
Ce médicament contient une substance active appelée bromure de glycopyrronium, qui appartient à un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs.

Dans quel cas Seebri Breezhaler est-il utilisé
Ce médicament est utilisé pour faciliter la respiration chez les patients adultes qui souffrent de difficultés respiratoires dues à une maladie pulmonaire appelée broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Lorsque vous inhalez le médicament, il vous aide à respirer plus facilement.

Si vous utilisez ce médicament une fois par jour, il aidera à diminuer les effets de la BPCO sur votre vie quotidienne.

Dans la BPCO, les muscles qui entourent les voies respiratoires (bronches) sont resserrés. Cela rend la respiration difficile. Ce médicament empêche le resserrement de ces muscles dans les poumons, ce qui facilite l'entrée et la sortie de l'air.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Seebri Breezhaler

N'utilisez jamais Seebri Breezhaler

- si vous êtes allergique au bromure de glycopyrronium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Seebri Breezhaler si l'un des cas ci-dessous vous concerne :

- si vous avez des problèmes de reins.
- si vous avez une affection oculaire appelée glaucome à angle fermé.
- si vous avez des difficultés pour uriner.

Pendant le traitement par Seebri Breezhaler :

- prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez une sensation d'oppression dans la poitrine, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement immédiatement après avoir utilisé ce médicament (signes de bronchospasme).
- arrêtez d'utiliser ce médicament et prévenez immédiatement votre médecin en cas de douleur ou de gêne oculaire, de vision floue passagère, si vous voyez des halos ou des images colorés et qu'ils sont associés à une rougeur oculaire. Ils peuvent être les signes d'une crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle (glaucome à angle fermé).

Seebri Breezhaler est utilisé en traitement d'entretien de la BPCO. N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise subite d'essoufflement ou de sifflement respiratoire.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Seebri Breezhaler

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments comparables à Seebri Breezhaler utilisés pour votre broncho-pneumopathie tels que l'ipratropium, l'oxitropium ou le tiotropium (appelés anticholinergiques).

Grossesse, allaitement et fécondité

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte, et on ne sait pas si la substance active de ce médicament passe dans le lait maternel.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Seebri Breezhaler contient du lactose

Ce médicament contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

3. Comment utiliser Seebri Breezhaler

Veillez à toujours à utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose de Seebri Breezhaler devez-vous utiliser
La dose habituelle est l'inhalation du contenu d'une gélule chaque jour.
Vous ne devez inhaler ce médicament qu'une fois par jour parce que l'effet du médicament dure 24 heures.
Ne dépassez pas la dose indiquée par votre médecin.

Patients âgés
Si vous êtes âgé(e) de 75 ans ou plus, vous pouvez utiliser ce médicament à la même dose que les autres adultes.

Quand devez-vous inhaler Seebri Breezhaler
Vous devez utiliser ce médicament à la même heure chaque jour. Cela vous aidera également à vous rappeler quand vous devez prendre votre médicament.

Seebri Breezhaler avec des aliments et boissons
Ce médicament peut être inhalé à tout moment, avant ou après un repas.

Comment utiliser Seebri Breezhaler
- Cette boîte contient un inhalateur et des gélules (présentées en plaquettes thermoformées) qui contiennent le médicament sous forme de poudre pour inhalation. Vous ne devez utiliser les gélules qu'avec l'inhalateur fourni dans cette boîte (inhalateur Seebri Breezhaler). Les gélules ne doivent être sorties de la plaquette thermoformée qu'au moment de leur utilisation.
- Ne poussez pas la gélule à travers la feuille d'aluminium.
- Lorsque vous entamez une nouvelle boîte, utilisez le nouvel inhalateur Seebri Breezhaler contenu dans la boîte.
- Jetez chaque inhalateur après 30 jours d'utilisation.
- N'avalez pas les gélules.
- Veuillez lire les instructions situées à la fin de cette notice pour plus d'informations sur la façon d'utiliser l'inhalateur.

Si vous avez utilisé plus de Seebri Breezhaler que vous n'auriez dû
Si vous avez inhalé une quantité excessive de ce médicament ou si une autre personne a utilisé accidentellement vos gélules, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service d'urgences le plus proche. Montrez la boîte de Seebri Breezhaler. Des soins médicaux pourraient être nécessaires.

Si vous oubliez d'utiliser Seebri Breezhaler
Si vous avez oublié d'inhaler une dose, prenez-la dès que possible. Mais n'inhalez pas deux doses le même jour. Prenez ensuite la dose suivante au moment habituel.

Durée du traitement par Seebri Breezhaler
- Vous devez continuer à utiliser ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.
- La BPCO est une maladie chronique et vous devez utiliser ce médicament tous les jours et pas seulement lorsque vous avez des difficultés respiratoires ou d'autres symptômes de la BPCO.

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par ce médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves mais sont peu fréquents
- Battements de cœur irréguliers
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie : les symptômes typiques se manifestent par une soif ou une faim excessive et une envie d'uriner fréquente)

Si vous avez l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin immédiatement.

Certains effets indésirables sont fréquents
(peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- Bouche sèche
- Difficultés pour dormir
- Nez qui coule ou nez bouché, éternuements, mal de gorge
- Diarrhées ou douleurs à l'estomac

Certains effets indésirables sont peu fréquents
(peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Difficulté pour uriner et douleur en urinant
- Mictions (action d'uriner) fréquentes et douloureuses
- Palpitations
- Eruption cutanée
- Engourdissement
- Toux grasse
- Caries dentaires
- Sensation de pression ou douleur dans les joues et le front
- Saignements de nez
- Douleurs dans les bras ou les jambes
- Douleurs dans les muscles, les os ou les articulations du thorax
- Inconfort au niveau de l'estomac après les repas
- Irritation de la gorge
- Sensation de fatigue
- Sensation de faiblesse

Certains patients âgés de plus de 75 ans ont présenté des maux de tête (avec une fréquence inconnue) et des infections urinaires (avec une fréquence inconnue).

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Seebri Breezhaler

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver les gélules dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et ne sortir qu'immédiatement avant utilisation.

Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Seebri Breezhaler

- La substance active est le bromure de glycopyrronium. Chaque gélule contient 63 microgrammes de bromure de glycopyrronium (équivalant à 50 microgrammes de glycopyrronium). La dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est de 44 microgrammes de glycopyrronium.
- Les autres composants de la poudre pour inhalation sont : lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Seebri Breezhaler et contenu de l'emballage extérieur

Cette boîte contient un dispositif appelé inhalateur et des gélules présentées en plaquettes. Les gélules sont transparentes, de couleur orange et contiennent une poudre blanche. Elles portent le code produit « GPL50 » imprimé en noir au-dessus d'une ligne noire et le logo du laboratoire (ᑌ) imprimé en noir sous la ligne.

Les présentations ci-dessous sont disponibles:
Boîte unitaire contenant 6x1, 12x1 ou 30x1 gélules et un inhalateur.

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30x1) gélules et 3 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 96 (4 boîtes de 24x1) gélules et 4 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 150 (25 boîtes de 6x1) gélules et 25 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

Mode d’emploi de l’inhalateur Seebri Breezhaler

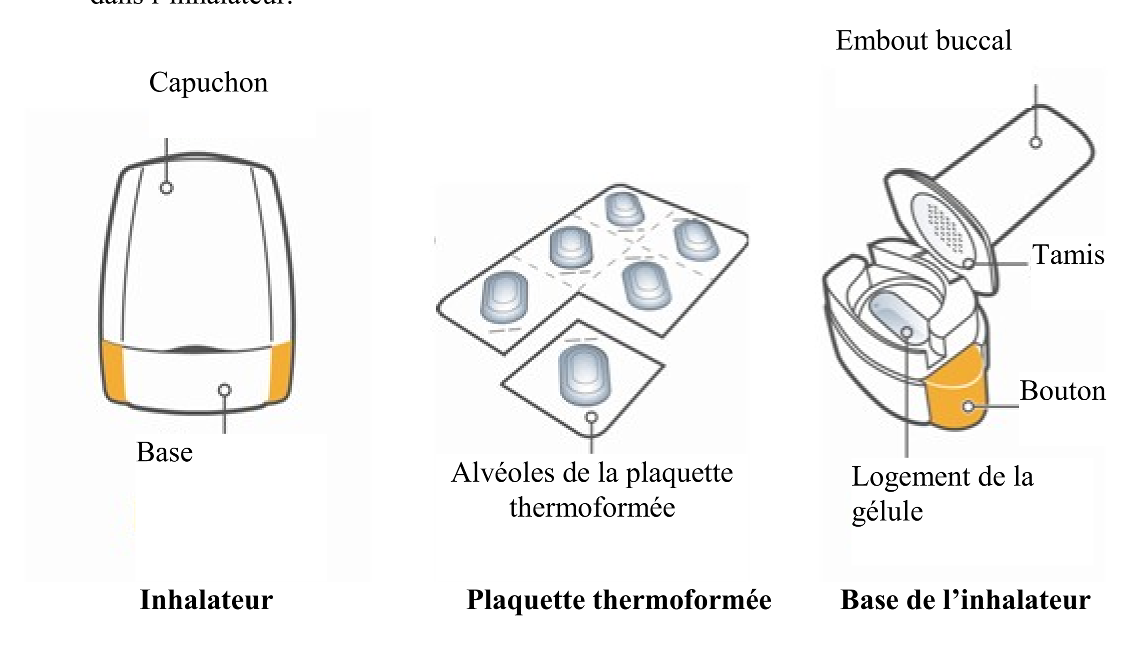
Veuillez lire attentivement les instructions ci-dessous pour savoir comment utiliser ce médicament.

- N’utiliser que l’inhalateur Seebri Breezhaler contenu dans cette boîte. Ne pas utiliser les gélules Seebri Breezhaler avec un autre inhalateur et ne pas utiliser l’inhalateur Seebri Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules.
- Ne pas pousser la gélule à travers la pellicule d’aluminium pour la sortir de la plaquette thermoformée.
- Lorsque vous entamez une nouvelle boîte, utiliser le nouvel inhalateur Seebri Breezhaler contenu dans la boîte.
- Chaque inhalateur doit être jeté après 30 jours d’utilisation. Demandez à votre pharmacien ce qu’il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n’avez plus besoin.
- Ne pas avaler les gélules. La poudre contenue dans les gélules doit être inhalée.

Votre boîte Seebri Breezhaler

Chaque boîte de Seebri Breezhaler contient :

- un inhalateur Seebri Breezhaler
- une ou plusieurs plaquettes thermoformées contenant les gélules de Seebri Breezhaler à utiliser dans l’inhalateur.



Inhalateur **Plaquette thermoformée** **Base de l’inhalateur**

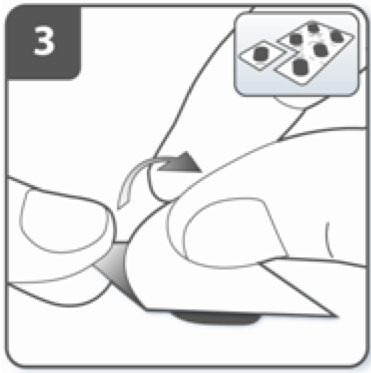
Comment utiliser votre inhalateur



Retirer le capuchon de l’inhalateur.



Ouvrir l'inhalateur :
Tenez fermement la base de l'inhalateur et inclinez l'embout buccal, l'inhalateur est alors ouvert.

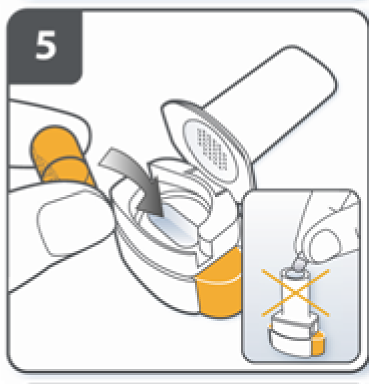


Préparer la gélule :
Détachez une alvéole de la plaquette thermoformée en découpant le long de la perforation.
Retirez la pellicule protectrice de l'alvéole pour faire apparaître la gélule.

Ne poussez pas la gélule à travers la feuille d'aluminium.



Extraire une gélule :
Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée et ne doivent être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
Avec les mains sèches, sortez une gélule de la plaquette thermoformée.
N'avalez pas la gélule.

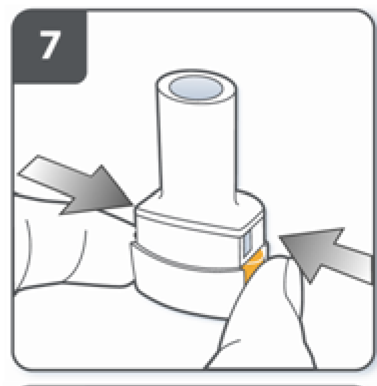


Insérer la gélule :
Placez la gélule dans son logement.

Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.



Fermer l'inhalateur :
Refermez l'inhalateur jusqu'à ce que vous entendiez un « **clic** ».

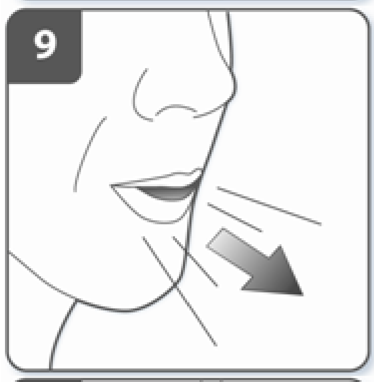


Percer la gélule :

- Tenez l'inhalateur en position verticale avec l'embout buccal vers le haut.
- Percez la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps. **Cette étape ne doit être effectuée qu'une fois.**
- Vous devez entendre un « **clic** » lorsque la gélule est percée.

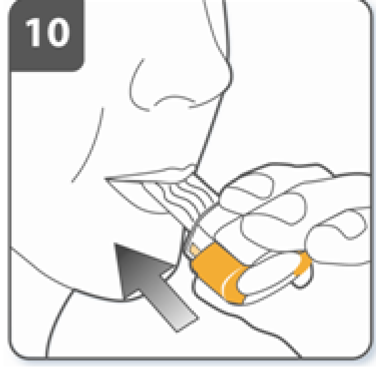


Relâchez complètement les boutons latéraux.



Expirer :
Expirez à fond avant de placer l'embout buccal dans votre bouche.

Ne pas souffler dans l'embout buccal.



Inhaler le médicament :
Pour inhaler profondément le médicament dans vos voies respiratoires :

- Tenez l'inhalateur comme le montre l'illustration. Les boutons latéraux doivent être orientés vers la gauche et la droite. N'appuyez pas sur les boutons latéraux.
- Placez l'embout buccal dans votre bouche et serrez les lèvres.
- Inspirez rapidement mais régulièrement et aussi profondément que possible. **N'appuyez pas sur les boutons latéraux.**



Note :
Lorsque vous inspirez dans l'inhalateur, la gélule tourne dans le logement et vous devez entendre un bourdonnement. Vous sentirez un goût sucré lorsque le médicament pénétrera dans vos poumons.

Si vous n'entendez pas de bourdonnement :
La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas :

- Ouvrez l'inhalateur et libérez avec précaution la gélule en tapotant la base de l'inhalateur. **N'appuyez pas sur les boutons latéraux.**
- Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 9 et 10.



Retenir sa respiration :
Après avoir inhalé le médicament :

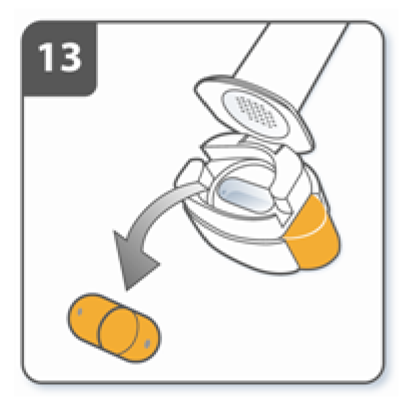
- Retirez l'inhalateur de votre bouche et **retenez votre respiration** pendant au moins 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que possible.
- Expirez ensuite.
- Ouvrez l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

S'il reste de la poudre dans la gélule :

- Fermez l'inhalateur.
- Répétez les étapes 9 à 12.

En général, la gélule peut être vidée en une ou deux inhalations.

Informations supplémentaires
Certains patients peuvent parfois légèrement tousser immédiatement après avoir inhalé le médicament. Si c'est votre cas, ne vous inquiétez pas. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament.



Une fois l'inhalation de votre dose quotidienne de Seebri Breezhaler **terminée :**

- Ouvrez à nouveau l'embout buccal et retirez la gélule vide en la faisant basculer hors de son logement. Jetez la gélule vide avec vos ordures ménagères.
- Fermez l'inhalateur et replacez le capuchon.

Les gélules ne doivent pas être conservées dans l'inhalateur Seebri Breezhaler.

Informations supplémentaires
Des morceaux minuscules de la gélule peuvent parfois traverser le filtre et entrer dans votre bouche. Si cela se produit, vous pourrez sentir ces morceaux sur votre langue. Le fait d'avaler ou d'inhaler ces morceaux ne présente aucun risque. La possibilité de rupture de la gélule est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois (étape 7).

Comment nettoyer votre inhalateur
Ne lavez jamais votre inhalateur avec de l'eau. Pour nettoyer votre inhalateur, essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. L'inhalateur doit toujours rester sec.